罗沙司他治疗血液透析患者肾性贫血的有效性和安全性系统评价和 Meta 分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0581

李家青[1]，杨晴[1]，袁敦禄[1]，黄晶晶[2]，常青[1]，聂静雯[1]，周竹[1]，李青[1*]

基金项目：本文系 2020 年云南省省院省校教育合作项目（项目编号：SYSX202034）；昆明医科大学百名学术技术骨干人才培养（项目编号：60118260103）；2019 年云南省医学肾脏学科后备人才培养项目（项目编号：H-2018052）；2021 年云南省慢性肾病临床医学研究中心专项基金子课题（项目编号：202102AA100060）。

1.650032，云南昆明，昆明医科大学第一附属医院，肾脏内科
2.650032，云南昆明，昆明市第三人民医院，病案科
*通讯作者：李青，副主任医师；Email: Qingli312@126.com

【摘要】 背景 贫血是慢性肾病患者最常见的临床表现，也是肾脏疾病的主要并发症，影响患者的生命质量、加速疾病进展和死亡的风险，纠正贫血和监测改善肾性贫血药物的疗效及安全性意义重大。**目的** 比较罗沙司他和红细胞生成刺激剂在治疗维持性血液透析患者肾性贫血中的疗效和安全性。**方法** 在 PubMed、FMRS、万方数据库中共计检索出 535 篇相关文章，据纳入和排除标准筛选文献，然后用 CONSORT 2010 表格评估，采用 Review Manager 5.3 软件进行统计分析。**结果** 最终共纳入 5 篇文献，包括 6 项随机对照研究、901 例患者。其中罗沙司他组 549 例，红细胞生成刺激剂组 352 例。Meta 分析显示，相较红细胞生成素刺激素组，罗沙司他组在提高血透患者的血清铁、转铁蛋白、总铁结合力方面均优于促红细胞生成素组。两组不良事件发生率无统计学差异。**结论** 罗沙司他可以有效纠正维持性血液透析患者的肾性贫血，在升高血清铁、转铁蛋白、总铁结合力方面较红细胞刺激剂效果更好。短期内使用罗沙司他未增加不良事件风险。

【关键词】 罗沙司他；红细胞生成刺激剂；肾性贫血；Meta 分析

Effectiveness and safety of roxadustat on renal anemia in dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis

Li Jiaqing[1], Yang Qing[1], Yuan Dunlu[1], Huang Jingjing[2], Chang Qing[1], Nie Jingwen[1], Zhou Zhu[1], Li Qing[1]*
1.Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, 650032, Yunnan, China
2.Department of Medical record, the Third People's Hospital of Kunming, Kunming, 650032, Yunnan, China
*Corresponding authors: Qing Li, Associate chief physician; E-mail: Qingli312@126.com

【Abstract】 Background Anemia is a common clinical manifestation in chronic kidney disease patients, and is also a major complication of kidney disease. Anemia affects the patients' quality of life, increases the risk of renal disease progression and death. It is important to correct anemia, monitor and evaluate the efficacy and safety of drugs in the treatment of renal anemia. **Objective** To compare the efficacy and safety between roxadustat and Erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in the renal anemia patients with dialysis-dependent chronic kidney disease. **Methods** We searched PubMed, FMRS and WanFang. Initially, 535 articles were retrieved from major databases. Then we extracted the data after reviewing the literature based on inclusion and exclusion criteria. The full-text and supplementary materials from the original trial reports were assessed using a standardized form (CONSORT 2010 checklist of information).The statistical analysis was conducted by Review Manager 5.3 software. **Results** A total of 5 articles that 6 randomized controlled trials (RCTs) were included. These comprised 901 patients: 549 in the roxadustat group and 352 in the ESAs group. Meta-analysis showed that roxadustat group had a better effect on the increased serum iron, transferrin, total iron binding capacity than the ESAs group. The incidence of adverse events (AEs) did not differ significantly between the two groups.**Conclusion:** Roxadustat improved renal anemia by improving the level of serum iron, transferrin, and TIBC. The risk of AEs was not increased with the short-term use of roxadustat.

【Keywords】 Roxadustat；Erythropoiesis-stimulating agents；Renal anemia；Meta-analysis

Abbreviations

DD-CKD Dialysis-dependent chronic kidney disease;
CKD Chronic kidney disease
EPO Erythropoietin
ESAs Erythropoiesis-stimulating agents
HIF-PHI Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor
AEs Adverse events
SAEs Serious adverse events
ESRD End-stage Renal Disease
MHD Maintenance hemodialysis

ESAs Erythropoiesis-stimulating agents
FMRS Foreign Medical literature Retrieval Service

前言

贫血是慢性肾脏疾病(Chronic kidney disease，CKD)患者最常见的临床表现之一，也是肾脏疾病的主要并发症。主要病因是肾脏疾病中肾功能受损导致促红细胞生成素(Erythropoietin，EPO) 的产生绝对或相对不足[1]。贫血会影响 CKD 患者的生命质量[2]，加速 CKD 进展为终末期肾脏疾病(ESRD)和死亡的风险[3-4]。根据中国临床试验数据，CKD 患者特别是维持性透析患者的贫血患病率可高达 91.6-98.2%，明显高于普通人群[5]。红细胞生成刺激剂（Erythropoiesis-stimulating agents，ESAs）主要成分是重组人体红细胞生成素(Recombiant human erythropoietin，rHuEPO)，是目前改善肾性贫血的有效药物。

肾脏血液供应丰富，对氧合作用变化极其敏感，缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂(Hypoxia-inducible factor-Prolyl hydroxylase inhibitor, HIF-PHI)是一种新研制的治疗肾性贫血的口服药物，正是通过氧合作用的变化调节 EPO 的产生，达到纠正贫血的作用[6]。罗沙司他(FG-4592)是中国国家药品监督管理局批准并上市的首个 HIF-PHI 药物，为治疗肾性贫血提供了一种替代方案。但对罗沙司他的应用缺乏规范，包括初始治疗时机、预后、不良反应等研究报道较少。因此，我们进行了一项 Meta 分析来回顾和评估罗沙司他治疗血透患者肾性贫血的有效性和安全性。

1 材料和方法

1.1 检索策略

我们选择在 PubMed、FMRS、万方数据库进行检索，检索时间从创建之初到 2022 年 1 月 19 日，使用了自由词结合主题词，获取相关文献。其中中文检索词包括：“罗沙司他”、“肾替代治疗”、“终末期肾病”、“低氧诱导因子-脯氨酰羟化酶抑制剂”、“慢性肾脏病”、“贫血”、“肾性贫血”、“血液透析”。英文检索词如下：“roxadustat”、“HIF-PHI”、“FG-4592”、“dialysis-dependent”、“End-stage renal disease”、“chronic kidney disease”、“anemia”、“kidney disease”、“hemodialysis”。我们还在选定的文献中查找了参考文献和 ClinicalTrials.gov。

1.2 入选标准

(1)选取随机对照研究(RCT)；(2)干预组为罗沙司他，对照组为促红细胞生成素组；(3)维持性血液透析患者透析龄≥3 个月；(4)研究结果包括下列至少一项：血红蛋白、血清铁、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度、铁蛋白、总铁结合能力、可溶性转铁蛋白受体、铁调素、不良事件。

1.3 排除标准

(1)非随机对照研究；(2)动物实验、案例报告和药理学研究；(3)非血液透析患者；(4)未使用罗沙司他；(5)重复记录。

1.4 数据提取

根据纳入和排除标准，两位独立研究者(李青和黄晶晶)对文献进行了认真阅读，提取数据，进行文献质量评价。使用 CONSORT 2010 标准化表信息表评估了原始报告的全文和补充材料，若存在不一致的地方由第三位研究者(聂静雯)来评判。

从每个试验项目中提取的数据包括基线特征(作者、实验地域、样本量、发表年份、单中心或多中心、性别比例)、患者类型(研究持续时间、临床试验、干预措施、基线血红蛋白、罗沙司他剂量)、实验结果(血红蛋白、铁蛋白、血清铁、转铁蛋白饱和度、转铁蛋白、总铁结合率、转铁蛋白受体、铁调素和不良反应)。确定符合条件的文献后，将数据输入相关软件进行分析。

1.5 偏倚风险评估

所有纳入的 RCT 的偏倚风险均采用 Cochrane 协作网的工具进行评估[7-8]。搜索 ClinicalTrials.gov 注册表，获取相关研究的注册信息。

1.6 统计分析

采用 Review Manager (Revman) 5.3 软件进行统计分析。连续变量用标准差表示，二元变量评估用相对风险比表示。当异质性较低时($P>0.1$，$I^2<50\%$)，采用固定效应模型；当异质性较高时($P\leq0.1$，$I^2\geq50\%$)，采用随机效应模型，以 $P<0.05$ 有统计学差异。

2 结果

2.1 文献检索

最初从数据库中获取 535 篇文章，其中 PubMed 247 篇，FMRS 204 篇，万方 84 篇。其后，198 篇因为重复被排除在外，两位独立研究者对标题和摘要进行了筛选，剔除了 307 篇文章。然后，对剩下的 30 项 RCT 的全文进行了认真研读。随后，排除了 19 篇没有使用罗沙司他的文章。其后，排除了 4 篇非透析研究、1 篇药代动力学研究和 1 篇铁剂的研究文章。最后，Meta 分析纳入了 5 篇文献，包括 6 项临床试验[9-13]。(见图 1)

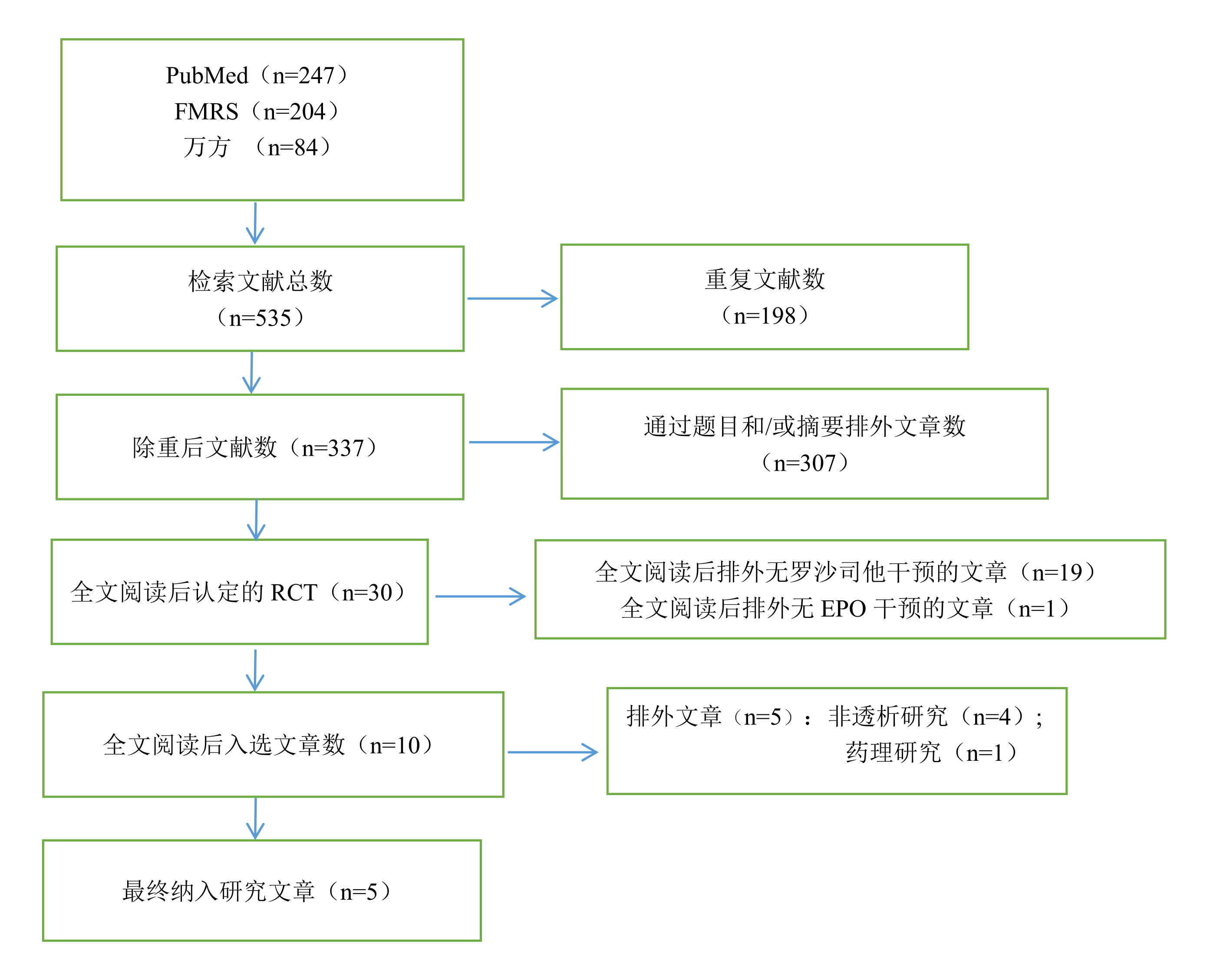


图 1 文献检索流程及结果

Figure 1 Flow chart of the identification of eligible studies

2.2 纳入研究的文章基本情况

本研究共纳入 5 篇文献，包括 6 项临床试验，901 名患者，其中口服罗沙司他组 549 例患者，ESAs 组 352 例患者。纳入研究的基本特征如表 1 所示。

表 1 纳入研究的基本情况

Table 1 Characteristic studies of meta-analysis

	病例数/对照数	地域	NCT	单中心/多中心	男性比 %	年龄（岁）	临床研究阶段	Hb 基础值（g/L）	干预药物	罗沙司他剂量	研究周期	病人情况
Akizawa 2020[9]	150/ 151	日本	NCT 02952092	多中心	101 (67.3) 107 (70.9)	64.6±11.7 64.9±10.1	3 期	11±0.56 11±0.60	罗沙司他 ESAs	70 or 100mg, TIW	24 周	血透病人
Akizawa 2019[10]	13/ 43	日本	NCT 01964196	多中心	10 (76.9) 26 (60.5)	64.4±8.7 61.9±10.6	3 期	9.35±0.75 10.85±0.54	罗沙司他 ESAs	50 or 70mg, TIW 70mg or 100mg, TIW	24 周	血透病人
陈楠 2019[11]	204/ 100	中国	NCT 02652806	多中心	126 (61.8) 58 (58.0)	47.6±11.7 51.0±11.8	3 期	10.4±0.7 10.5±0.7	罗沙司他 ESAs	100mg (weighing 45–<60 kg) or 120mg (weighing≥60kg)	26 周	血透病人
陈楠 2017[12]	74/ 22	中国	NCT 01596855	多中心	45 (60.4) 13 (59.1)	50.0±12.8 53.8±10.0	2 期	10.8±0.7 10.6±1.0	罗沙司他 ESAs	1.1-1.8mg/kg or 1.5-3mg/kg, or 1.7-2.3 mg/kg, TIW	6 周	血透病人
Provenzano 2016 06[13]	41/ 13	美国	NCT 01147666	多中心	27 (66) 9 (69)	55.8±13.4 59.5±10.1	2 期	11.3±0.6 11.5±0.6	罗沙司他 ESAs	1.0, 1.5, 1.8, or 2.0 mg/kg TIW	6 周	血透病人
Provenzano 2016 19[13]	67/ 23	美国	NCT 01147666	多中心	45 (67) 14 (61)	56.9±12.1 57.0±11.6	2 期	11.2±0.7 11.2±1.0	罗沙司他 ESAs	1.0, 1.5, 1.8, or 2.0 mg/kg, TIW	19 周	血透病人

2.3 偏倚风险评估

在选中的研究项目中，Akizawa(2020)是一项多中心、双盲、随机对照研究[9]，而陈楠的是两项开放标签、随机的临床对照研究[11-12]。Provenzano 的研究是多中心、随机、开放标签的临床对照研究[13]。这六项临床试验都运用了随机序列，研究结果均是完整的，没有选择性偏倚的报道(图 2)。

Provenzano 201619	Provenzano 201606	Chen 2017	Chen 2019	Akizawa 2019	Akizawa 2020	+ Low risk of bias; ? Unclear risk of bias; - High risk of bias
+	+	+	+	?	+	Random sequence generation（selection bias）
?	?	?	+	-	+	Allocation concealment（selection bias）
-	-	-	-	+	+	Blinding of participants and personnel（performance bias）
?	?	?	-	+	+	Blinging of outcome assessment(detection bias)
+	+	+	?	+	+	Incomplete outcome data（attrition bias）
+	+	+	+	+	+	Selective reporting（reporting bias）
+	+	+	+	+	+	Other bias

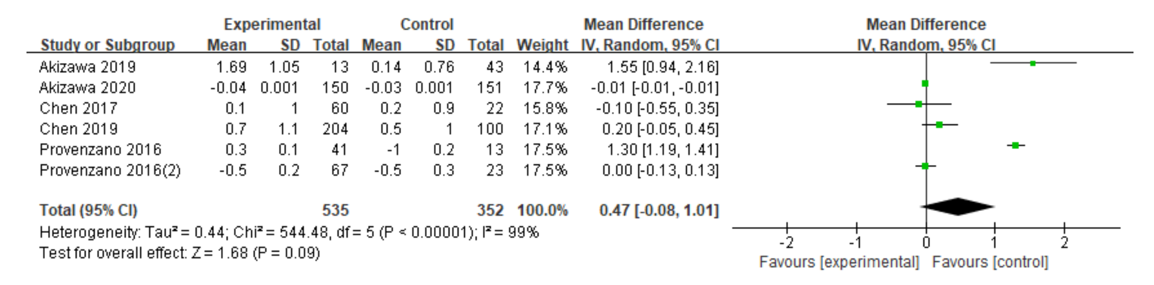
图 2 纳入文献的风险偏倚评价

Figure 2 Risk of bias summary for included studies

2.4 主要结果

2.4.1 对血红蛋白的影响

6 项研究包括 887 名参与者[9-13]，对比罗沙司他与 ESAs 对血透患者的血红蛋白(Hb)的影响差异，如图 3 所示，各试验之间存在显著的异质性(P<0.00001，I^2=99%)，因此，Meta 分析采用随机效应模型，结果是两组 Hb 的水平升高无统计学差异[MD=0.47, 95%CI (-0.08,1.01) , Z =1.68, P =0.09]。



Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Akizawa 2019	1.69	1.05	13	0.14	0.76	43	14.4%	1.55 [0.94, 2.16]
Akizawa 2020	-0.04	0.001	150	-0.03	0.001	151	17.7%	-0.01 [-0.01, -0.01]
Chen 2017	0.1	1	60	0.2	0.9	22	15.8%	-0.10 [-0.55, 0.35]
Chen 2019	0.7	1.1	204	0.5	1	100	17.1%	0.20 [-0.05, 0.45]
Provenzano 2016	0.3	0.1	41	-1	0.2	13	17.5%	1.30 [1.19, 1.41]
Provenzano 2016(2)	-0.5	0.2	67	-0.5	0.3	23	17.5%	0.00 [-0.13, 0.13]
Total (95% CI)			**535**			**352**	**100.0%**	**0.47 [-0.08, 1.01]**

Heterogeneity: Tau² = 0.44; Chi² = 544.48, df = 5 (P < 0.00001); I² = 99%
Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)

图 3 对比罗沙司他和 ESAs 对血红蛋白的影响

Figure 3 Forest plots for comparisons of Hemoglobin

2.4.2 对血清铁的影响

6 项研究包括 887 名透析患者[9-13]比较罗沙司他与 ESAs 治疗血透患者肾性贫血时对血清铁的影响的差异性。如图 4 所示，各试验间存在中度异质性(P=0.03，I^2=60%)，Meta 分析采用随机效应模型，结果是罗沙司他组治疗肾性贫血时提高血清铁水平的效果优于 ESAs 组[MD=2.49，95%CI(0.82，4.16)，Z=2.92，P=0.004]。

Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Akizawa 2019	-3.1	6.4	13	-2	7.2	43	11.1%	-1.10 [-5.19, 2.99]
Akizawa 2020	1.2	6.4	150	-0.9	5.5	151	27.1%	2.10 [0.75, 3.45]
Chen 2017	57.1	996	60	-337.5	476.8	22	0.0%	394.60 [73.34, 715.86]
Chen 2019	0.1	8.3	204	-3.7	7.2	100	23.7%	3.80 [1.99, 5.61]
Provenzano 2016	1.3	6.1	41	-2.5	2	13	21.3%	3.80 [1.64, 5.96]
Provenzano 2016(2)	0.9	7.6	67	-1	5.4	23	16.8%	1.90 [-0.96, 4.76]
Total (95% CI)			**535**			**352**	**100.0%**	**2.49 [0.82, 4.16]**

Heterogeneity: Tau² = 2.21; Chi² = 12.48, df = 5 (P = 0.03); I² = 60%
Test for overall effect: Z = 2.92 (P = 0.004)

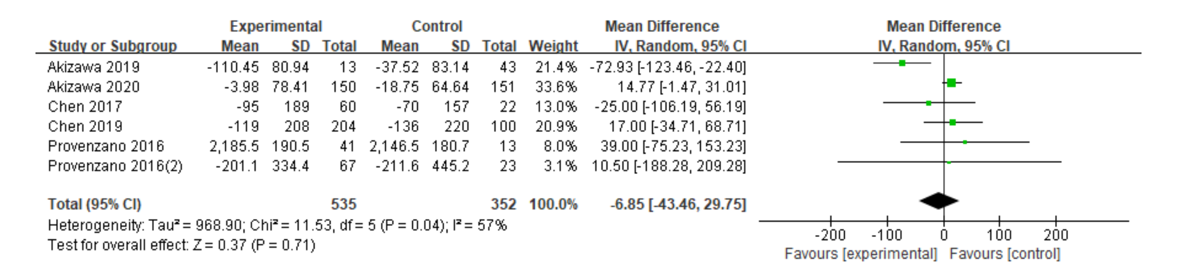
Mean Difference IV, Random, 95% CI: -20 -10 0 10 20; Favours [experimental] Favours [control]

图 4 对比罗沙司他和 ESAs 对血清铁的影响

Figure 4 Forest plots for comparisons of serum iron

2.4.3 对铁蛋白的影响

6 项研究包括 887 名透析患者[9-13]对比罗沙司他和 ESAs 对血透患者肾性贫血的血清铁蛋白水平的影响差异。如图 5 所示，各研究之间存在显著的异质性(P=0.04，I^2 =57%)，Meta 分析采用随机效应模型，对两组患者血清铁蛋白水平的影响无统计学差异[MD=-6.85，95%CI(-43.46，29.75)，Z=0.37，P=0.71]。



Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Akizawa 2019	-110.45	80.94	13	-37.52	83.14	43	21.4%	-72.93 [-123.46, -22.40]
Akizawa 2020	-3.98	78.41	150	-18.75	64.64	151	33.6%	14.77 [-1.47, 31.01]
Chen 2017	-95	189	60	-70	157	22	13.0%	-25.00 [-106.19, 56.19]
Chen 2019	-119	208	204	-136	220	100	20.9%	17.00 [-34.71, 68.71]
Provenzano 2016	2,185.5	190.5	41	2,146.5	180.7	13	8.0%	39.00 [-75.23, 153.23]
Provenzano 2016(2)	-201.1	334.4	67	-211.6	445.2	23	3.1%	10.50 [-188.28, 209.28]
Total (95% CI)			**535**			**352**	**100.0%**	**-6.85 [-43.46, 29.75]**

Heterogeneity: Tau² = 968.90; Chi² = 11.53, df = 5 (P = 0.04); I² = 57%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)

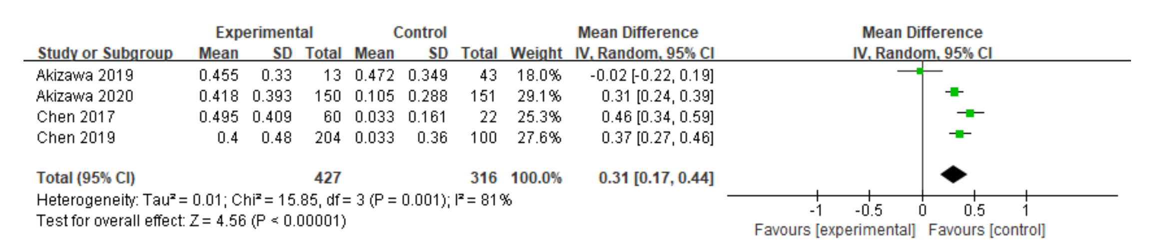
Mean Difference IV, Random, 95% CI: -200 -100 0 100 200; Favours [experimental] Favours [control]

图 5 对比罗沙司他和 ESAs 对铁蛋白的影响

Figure 5 Forest plots for comparisons of ferritin

2.4.4 对转铁蛋白的影响

4 项研究包括 743 名血透患者[9-12]，比较了罗沙司他与 ESAs 对血清转铁蛋白的影响。如图 6 所示，各试验之间存在显著的异质性(P=0.001, I^2=81%)，Meta 分析采用随机效应模型，结果是罗沙司他组患者转铁蛋白水平显著高于 ESAs 组[MD=0.31, 95%CI(0.17, 0.44) , Z=4.56, P<0.00001]。



Study or Subgroup	Experimental Mean	Experimental SD	Experimental Total	Control Mean	Control SD	Control Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Akizawa 2019	0.455	0.33	13	0.472	0.349	43	18.0%	-0.02 [-0.22, 0.19]
Akizawa 2020	0.418	0.393	150	0.105	0.288	151	29.1%	0.31 [0.24, 0.39]
Chen 2017	0.495	0.409	60	0.033	0.161	22	25.3%	0.46 [0.34, 0.59]
Chen 2019	0.4	0.48	204	0.033	0.36	100	27.6%	0.37 [0.27, 0.46]
Total (95% CI)			**427**			**316**	**100.0%**	**0.31 [0.17, 0.44]**

Heterogeneity: Tau² = 0.01; Chi² = 15.85, df = 3 (P = 0.001); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 4.56 (P < 0.00001)

Mean Difference IV, Random, 95% CI: -1 -0.5 0 0.5 1; Favours [experimental] Favours [control]

图 6 对比罗沙司他和 ESAs 对转铁蛋白的影响

Figure 6 Forest plots for comparisons of transferrin

2.4.5 对转铁蛋白饱和度的影响

6 项研究包括 887 名血透患者[9-13] 比较了罗沙司他与 ESAs 对转铁蛋白饱和度的影响差异(图 7)。各试验之间存在显著的异质性(P<0.00001, I^2=91%)，Meta 分析采用随机效应模型，罗沙司他组和 ESAs 组对转铁蛋白饱和度水平无显著性差异，[MD=5.31, 95% CI(-1.35, 11.97), Z=1.56, P=0.12]。

Study or Subgroup	Experimental Mean	SD	Total	Control Mean	SD	Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
Akizawa 2019	-14.58	15.76	13	-8.09	14.1	43	13.7%	-6.49 [-16.04, 3.06]
Akizawa 2020	-1.09	13.84	150	-2.44	13.83	151	18.4%	1.35 [-1.78, 4.48]
Chen 2017	-5.77	17.93	60	-8.29	10.46	22	16.3%	2.52 [-3.78, 8.82]
Chen 2019	-5.7	15.4	204	-7.6	13.8	100	18.2%	1.90 [-1.53, 5.33]
Provenzano 2016	-2.5	13.7	41	-7	4.1	13	17.4%	4.50 [-0.25, 9.25]
Provenzano 2016(2)	22.4	18.9	67	-5.3	12.5	23	15.9%	27.70 [20.88, 34.52]
Total (95% CI)			535			352	100.0%	5.31 [-1.35, 11.97]

Heterogeneity: Tau² = 60.38; Chi² = 55.35, df = 5 (P < 0.00001); I² = 91%
Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)

-50 -25 0 25 50
Favours [experimental] Favours [control]

图 7 对比罗沙司他和 ESAs 对转铁蛋白饱和度的影响

Figure 7 Forest plots for comparisons of transferrin saturation

2.4.6 对总铁结合力的影响

5 项研究包括 831 名血透患者[9,11-13]，比较了罗沙司他与 ESAs 对总铁结合力的影响。两组之间存在显著的异质性(P=0.0005, I^2=80%)，Meta 分析采用随机效应模型，结果显示罗沙司他组总铁结合力水平显著高于 ESAs 组[MD=7.51, 95%CI(5.01,10.01), Z=5.89, P<0.00001]，如图 8 所示。

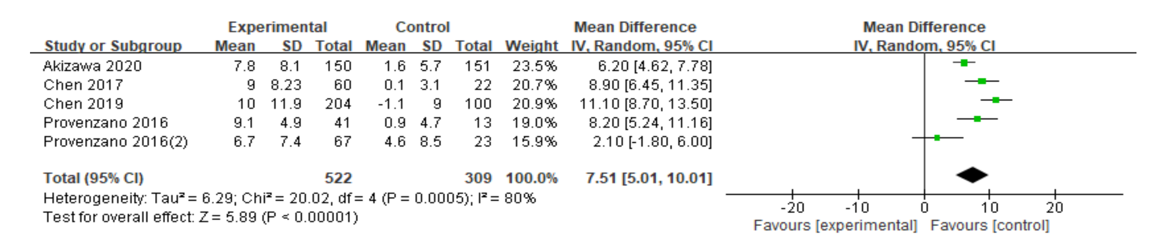


图 8 对比罗沙司他和 ESAs 对总铁结合力的影响

Figure 8 Forest plots for comparisons of TIBC

2.4.7 对铁调素的影响

6 项研究包括 887 名血透患者[9-13]，比较罗沙司他与 ESAs 对铁调素的影响，各试验之间存在显著的异质性(P=0.02, I^2=64%)，Meta 分析使用随机效应模型，两组患者铁调素水平无统计学差异[MD=-14.18, 95%CI(-34.22, 5.86), Z=1.39, P=0.17]，如图 9 所示。

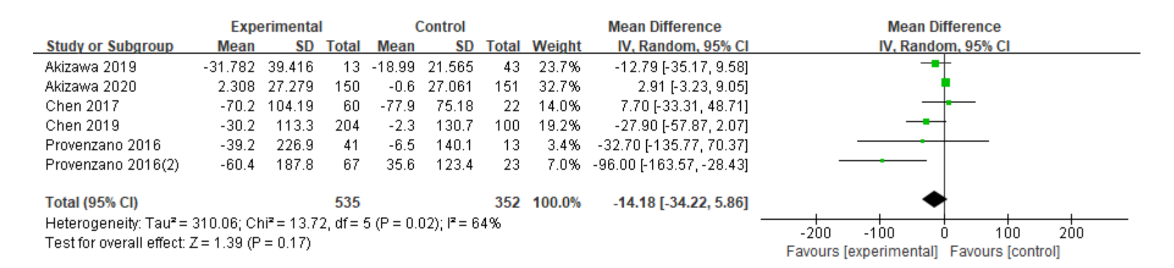


图 9 对比罗沙司他和 ESAs 对铁调素的影响

Figure 9 Forest plots for comparisons of hepcidin

2.4.8 不良事件

在 5 项研究中，比较了罗沙司他和 ESAs 在治疗期间的不良事件(AEs)，包括：总的 AEs、药物相关严重 AEs(SAEs)、胃肠道不良事件和感染事件的差异。

如图 10 所示，纳入的研究中(P=0.1, I^2=49%)，故使用固定效应模型，罗沙司他与 ESAs 组总的 AEs 无统计学差异[RR=1.10, 95%CI (0.99, 1.22), Z=1.82, P=0.07]。

Study or Subgroup	roxadustat Events	roxadustat Total	epoetin alfa Events	epoetin alfa Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Akizawa 2019	10	13	39	43	7.7%	0.85 [0.62, 1.16]
Akizawa 2020	129	150	126	151	53.7%	1.03 [0.94, 1.13]
Chen 2017	32	74	4	22	2.6%	2.38 [0.94, 5.99]
Chen 2019	96	204	38	100	21.8%	1.24 [0.93, 1.65]
Provenzano 2016	69	108	22	36	14.1%	1.05 [0.78, 1.41]
Total (95% CI)		**549**		**352**	**100.0%**	**1.10 [0.99, 1.22]**
Total events	336		229			

Heterogeneity: Chi² = 7.82, df = 4 (P = 0.10); I² = 49%
Test for overall effect: Z = 1.82 (P = 0.07)

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Favours [experimental] Favours [control]

图 10 对比罗沙司他和 ESAs 总的不良事件

Figure 10 Forest plots for comparisons of overall AEs

在药物相关的 SAEs(P=0.87, I^2=0%)、胃肠道不良事件 (P=0.28, I^2=21%)和感染事件(P=0.97, I^2=0%)，因此，Meta 分析使用固定效应模型。结果显示与 ESAs 相比，罗沙司他的药物相关的 SAEs [RR=1.3, 95%CI(0.82, 2.07), Z=1.10, P=0.27)](图 11)，胃肠道不良事件[RR=1.27, 95%CI (0.86,1.88), Z=1.19, P=0.24](图 12)和感染发生率[RR=1.13, 95%CI(0.89,1.44), Z=1.00, P=0.32]无统计学差异(图 13)。

Study or Subgroup	roxadustat Events	roxadustat Total	epoetin alfa Events	epoetin alfa Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Akizawa 2019	0	13	1	43	2.5%	1.05 [0.05, 24.29]
Akizawa 2020	5	150	6	151	20.5%	0.84 [0.26, 2.69]
Chen 2017	0	74	0	22		Not estimable
Chen 2019	29	204	10	100	46.1%	1.42 [0.72, 2.80]
Provenzano 2016	26	108	6	36	30.9%	1.44 [0.65, 3.23]
Total (95% CI)		**549**		**352**	**100.0%**	**1.30 [0.82, 2.07]**
Total events	60		23			

Heterogeneity: Chi² = 0.69, df = 3 (P = 0.87); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.005 0.1 1 10 200
Favours [experimental] Favours [control]

图 11 对比罗沙司他和 ESAs 药物相关严重不良事件

Figure 11 Forest plots for comparisons of drug-related serious AEs

Study or Subgroup	roxadustat Events	roxadustat Total	epoetin alfa Events	epoetin alfa Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Akizawa 2019	1	13	18	43	21.7%	0.18 [0.03, 1.25]
Akizawa 2020	42	150	28	151	72.6%	1.51 [0.99, 2.30]
Chen 2017	3	74	0	22	2.0%	2.15 [0.12, 40.05]
Chen 2019	2	204	0	100	1.7%	2.46 [0.12, 50.83]
Provenzano 2016	3	108	0	36	1.9%	2.38 [0.13, 44.93]
Total (95% CI)		**549**		**352**	**100.0%**	**1.27 [0.86, 1.88]**
Total events	51		46			

Heterogeneity: Chi² = 5.05, df = 4 (P = 0.28); I² = 21%
Test for overall effect: Z = 1.19 (P = 0.24)

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

图 12 对比罗沙司他和 ESAs 胃肠道事件

Figure 12 Forest plots for comparisons of gastrointestinal disorders

Study or Subgroup	roxadustat Events	roxadustat Total	epoetin alfa Events	epoetin alfa Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Akizawa 2019	7	13	21	43	12.7%	1.10 [0.61, 1.99]
Akizawa 2020	67	150	58	151	75.2%	1.16 [0.89, 1.52]
Chen 2017	3	74	0	22	1.0%	2.15 [0.12, 40.05]
Chen 2019	5	204	3	100	5.2%	0.82 [0.20, 3.35]
Provenzano 2016	8	108	3	36	5.9%	0.89 [0.25, 3.17]
Total (95% CI)		**549**		**352**	**100.0%**	**1.13 [0.89, 1.44]**
Total events	90		85			

Heterogeneity: Chi² = 0.57, df = 4 (P = 0.97); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.00 (P = 0.32)

Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI: 0.01 0.1 1 10 100
Favours [experimental] Favours [control]

图 13 对比罗沙司他和 ESAs 感染事件

Figure 13 Forest plots for comparisons of infections

3 讨论

在透析患者中肾性贫血发病率高，但是知晓率和控制率低[14]，据我国血液净化病例信息登记系统数据显示[15]，血液透析的患者在治疗前血红蛋白>100g/L 的不足 67%。由于肾损伤导致 EPO 减少，而且在同等程度的贫血和缺氧刺激下，CKD 患者 EPO 生成量低于非 CKD 患者。此外，炎症状态、继发性甲状旁腺功能亢进和尿毒症毒素均可导致 EPO 活性下降[16]。不少临床指南建议 CKD 患者应定期进行贫血评估[17-18]。目前纠正肾性贫血的药物主要有 ESAs 和铁剂，对比两者疗效的研究报道也较多，而罗沙司他作为较新的纠正肾性贫血药物，目前应用缺乏规范。因此我们进行 Meta 分析，对比罗沙司他与 ESAs 对肾性贫血的疗效和安全性。

Meta 分析显示，总体而言，罗沙司他提高了维持性血透患者的血红蛋白水平，有效纠正肾性贫血。EPO 是一种酸性糖蛋白，由肽链和碳链组成，肽链由 4 个糖链以二硫键连接 165 个氨基酸，形成 4 个稳定的 α-螺旋结构[19]。约 90%的 EPO 是由肾间质细胞产生，与髓红祖细胞表面的 EPO 受体结合，促进红细胞定向干细胞分化、血红蛋白合成和红细胞释放。ESAs 是人造的重组人体红细胞生成素，作用机制为补充机体缺乏的 EPO, 但是 ESAs 需要皮下或静脉注射，给患者居家治疗带来不便。此外，感染和炎症易导致 ESAs 治疗反应性降低，而增加 ESAs 剂量会增加心脑血管事件、血栓形成、血压升高和中风的风险[20-21]。口服铁剂，可能会导致患者的胃肠道不适，大剂量静脉注射铁剂可能会引起严重的过敏反应、氧化应激、心血管疾病、感染等不良事件，而且频繁静脉注射会导致患者的依从性降低[22]。

缺氧是刺激 EPO 合成和释放的主要因素，这一过程受缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factor, HIF)的调控[23]。肾脏血供丰富，是对氧合作用极其敏感的器官，低氧状态下，HIF 协调红细胞、血管生成和无氧代谢等基因表达的转录因子，HIF-PHI 通过抑制缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶，进而调控 HIF 信号通路下游靶基因的转录和表达，使体内 HIF 水平稳定，从而激活 EPO 基因表达，促进 EPO 生成达到纠正贫血的目的。罗沙司他是第二代口服的 HIF-PHI，率先在中国上市，多个临床试验证实罗沙司他对纠正肾性贫血有效[9-13]，与此次 Meta 分析一致。

Meta 分析还提示，在提高血清铁、转铁蛋白和总铁结合力水平方面罗沙司他优于 ESAs，即改善铁代谢指标方面优于 ESAs。有动物实验也提示，HIF-PHI 增加了铁的吸收，提高了血清铁水平[24]，与目前研究结论一致。有研究发现 CKD 患者随着缺铁程度加重，铁调素水平会随之升高，罗沙司他可以有效下调铁调素水平，增加铁的利用率，即改善铁的吸收、转运和利用[25]，最终降低铁剂的需求量和促进 EPO 的形成，达到纠正贫血的目的，为治疗肾性贫血的用药选择中除了 ESAs 和铁剂以外，开辟了新的选项[26]。

还有研究发现相较 ESAs，罗沙司他受炎症的影响较小[27]。在此次 Meta 分析中 Akizawa 的研究[9] 亦指出当超敏 CRP>3mg/L 时，要维持同等水平的血红蛋白，需加大 ESAs 的剂量，而罗沙司他不受炎症状态的影响，不必调整用药剂量。但是，因为在纳入的 RCT 中仅此一项研究描述了这个情况，所以炎症状态因素没有纳入此次的 Meta 分析项目中。此外相较 ESAs，罗沙司他为口服给药方式，避免了皮下注射或静脉注射的疼痛和恐惧感，患者治疗依从性较高[28] 。而本研究中在铁蛋白、转铁蛋白饱和度和铁调素方面的影响两组之间无统计学差异。

在药物不良反应方面的比较中，Meta 分析提示，两组在药物相关严重不良事件、胃肠道不良事件和感染方面无显著差异。当然，对不良事件的最长观察时间只有 26 周，因此需要更长的研究观察周期。

本研究也存在一些局限性：首先，我们只纳入了维持性血透患者的 II 期和 III 期试验，不包括非透析患者。其次，研究只纳入了有可用结果的 RCT，其中一些研究不是双盲设计，不同研究之间的潜在差异可能受研究设计和参与者数量的影响。第三，缺乏罗沙司他与铁剂治疗的对比。

4 结论

此次 Meta 分析提供了罗沙司他治疗维持性血透患者肾性贫血的有效性和安全性的证据。罗沙司他可以有效提高维持性血透患者的血红蛋白水平，即纠正维持性血透患者的贫血状况。与 ESAs 相比，罗沙司他可提高血清铁、转铁蛋白和总铁结合力水平，即改善铁代谢相关指标优于 ESAs。两组不良事件发生率无统计学差异，但其长期疗效和安全性需要进一步探讨。接下来，我们期待有长期、大样本、高质量的 RCT 为临床药物应用提供依据。

作者贡献：李青负责文章的构思与设计、论文撰写；李家青负责研究的实施与可行性分析、文章的修订和审校，杨晴、袁敦禄、常青和聂静雯负责资料收集与整理分类；黄晶晶负责数据分析和统计学处理、周竹负责监督管理和结果的分析与解释。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, 等. 欧洲 CKD 患者生活质量与贫血相关性的横断面调查[J]. BMC 肾病学杂志, 2016, 17(1):97.

Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, et al. Crosssectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia [J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1):97.

[2] Hoshino J, Muenz D, Zee J, 等. 3-5 期非透析 CKD 患者血红蛋白水平与健康相关生活质量、体力活动和临床结局的关系[J]. 肾病营养学杂志, 2020, 30(5):404-414.

Hoshino J, Muenz D, Zee J, et al. Associations of hemoglobin levels with healthrelated quality of life, physical activity, and clinical outcomes in persons with stage 3-5 nondialysis CKD[J]. J Ren Nutr, 2020, 30(5):404-414.

[3] Thorp ML, Johnson ES, Yang X, 等. 贫血对慢性肾脏病患者死亡率、心血管住院和终末期肾病的影响[J]. 肾脏病学, 2009, 14(2): 240-246.

Thorp ML, Johnson ES, Yang X, et al. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and endstage renal disease among patients with chronic kidney disease [J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(2): 240-246.

[4] Zoppini G, Targher G, Chonchol M, 等. 贫血可独立于慢性肾脏病预测 2 型糖尿病患者的全因死亡率和心血管死亡率[J]. 动脉粥样硬化杂志, 2010, 210(2):575-580.

Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts allcause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(2):575-580.

[5] 李娅, 史浩, 王伟铭, 等. 中国非透析慢性肾脏病患者贫血的患病率、知晓率和治疗:首次多中心、横断面研究[J]. 医学, 2016, 95 (24):e3872.

Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease:first multicenter, crosssectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (24):e3872.

[6] Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, 等. 所有红细胞生成刺激剂都是相同的吗?[J]. 肾脏病与透析肾移植，2021,36(8):1369-1377.

Locatelli F, Del Vecchio L, De Nicola L, et al. Are all erythropoiesisstimulating agents created equal?[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(8):1369-1377.

[7] Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Olson K, 等. 医疗小丑在儿科症状管理中的有效性:随机和非随机对照试验的系统评价[J]. 英国医学杂志，2020, 371.

Lopes-Júnior LC, Bomfim E, Olson K, et al. Effectiveness of hospital clowns for symptom management in paediatrics: systematic review of randomised and non-randomised controlled trials[J]. BMJ, 2020, 371.

[8] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, 等. Cochrane 协作组织用于评估随机试验偏倚风险的工具[J]. 英国医学杂志，2011, 343:d5928.

Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343:d5928.

[9] Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, 等. 日本血液透析 CKD 贫血患者口服罗沙司他的 3 期随机、双盲、活性药物对照(达依泊汀 α)研究[J]. 美国肾脏病学会杂志，2020, 31(7): 1628-1639.

Akizawa T, Iwasaki M, Yamaguchi Y, et al. Phase 3, Randomized, Double-Blind, Active Comparator (Darbepoetin Alfa) Study of Oral Roxadustat in CKD Patients with Anemia on Hemodialysis in Japan[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(7):1628-1639.

[10] Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, 等. 间歇性口服罗沙司他治疗腹膜透析慢性肾病患者贫血：一项随机、3 期、多中心、开放性研究[J]. 治疗性利尿和透析杂志，2020, 24(2):115-125.

Akizawa T, Otsuka T, Reusch M, et al. Intermittent Oral Dosing of Roxadustat in Peritoneal Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia: A Randomized, Phase 3, Multicenter, Open-Label Study[J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(2):115-125

[11] 陈楠, 郝传明, 刘必成, 等. 罗沙司他对长期透析患者贫血的治疗[J]. 新英格兰医学杂志，2019, 381(11):1011-1022.

Chen N, Hao CM, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis[J]. N Engl J Med, 2019, 381(11):1011-1022.

[12] 陈楠, 钱家麒, 陈江华, 等. 中国口服缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶抑制剂 FG-4592 治疗贫血的 2 期研究[J]. 肾脏病与透析肾移植，2017, 32(8):1373-1386.

Chen N, Qian JQ, Chen JH, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(8):1373-1386.

[13] Provenzano R, Besarab A, Wright S, et al. 比较罗沙司他(FG-4592)与重组人红细胞生成素对维持性血液透析患者贫血的治疗：一项 2 期、随机、6 至 19 周、开放性、活性对照、剂量范围、安全性和探索性疗效研究[J]. 美国肾脏病杂志, 2016, 67(6):912-924.

Provenzano R, Besarab A, Wright S, Neff TB.Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6-to19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study[J]. Am J Kidney Dis. 2016, 67(6):912-924.

[14] 孟松，朱晶晶，李少华，等. 授权教育结合思维导图对维持性血液透析重度肾性贫血患者的影响[J]. 国际移植与血液净化杂志， 2021, 19(6):43-45.

Meng S, Zhu JJ, Li SH, et al. Effect of empowering education combined with mind mapping on maintenance hemodialysis patients with severe renal anemia [J]. International Journal of Transplantation and Blood Purification, 2021, 19(6):43-45.

[15] 高建军，蔡广研. 肾性贫血的负担[J]. 中国血液净化，2020, 19(6):361-363.

Gao JJ, Cai GY. Burden of renal anemia [J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2020, 19(6):361-363.

[16] Verdalles U, Abad S, Vega A, 等. 血液透析患者不发生贫血的相关因素[J].血液净化杂志, 2011, 32(1):6974.

Verdalles U, Abad S, Vega A, et al. Factors related to the absence of anemia in hemodialysis patients[J]. Blood Purif, 2011, 32(1):6974.

[17] KDOQI, 全国肾脏基金会. KDOQI慢性肾脏病贫血临床实践指南和临床实践建议[J]. 美国肾脏病杂志, 2006, 47(5 Suppl 3):S11-S145.

KDOQI, National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 47(5 Suppl 3):S11-S145.

[18] Drüeke TB, Parfrey PS. KDIGO 贫血总结及评论指南：阅读(指南条例) [J]. 国际肾脏病学杂志, 2012, 82 (9):952-60.

Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment:reading between the (guide)line(s)[J]. Kidney Int, 2012, 82(9):952-60.

[19] Jeong TH, Son YJ, Ryu HB, 等. 大肠杆菌重组人促红细胞生成素的可溶性表达和部分纯化[J]. 蛋白质表达与纯化, 2014, 95:211-218.

Jeong TH, Son YJ, Ryu HB, et al. Soluble expression and partial purification of recombinant human erythropoietin from E. coli[J]. Protein Expr Purif, 2014, 95:211-218.

[20] Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. 达依泊汀 α 与促红细胞生成素对 CKD 患者死亡风险的比较：系统评价和荟萃分析[J]. 美国肾脏病杂志, 2015, 66(1):6974.

Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD:systematic review and metaanalysis[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(1):6974.

[21] Furukawa T, Okada K, Abe M, 等. 达依泊汀 α 与连续性促红细胞生成素受体激动剂每 4 周一次皮下注射治疗透析前期慢性肾脏病患者的随机对照试验[J]. 国际分子科学杂志，2015, 16(12):30181-30189.

Furukawa T, Okada K, Abe M, et al. Randomized controlled trial of darbepoetin α versus continuous erythropoietin receptor activator injected subcutaneously once every four weeks in patients with chronic kidney disease at the predialysis stage[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(12):30181-30189.

[22] Yamamoto H, Tsubakihara Y. 限制透析贫血患者补铁—日本保守指南的基础[J]. 透析研讨会，2011, 24(3):269-271.

Yamamoto H, Tsubakihara Y. Limiting iron supplementation for anemia in dialysis patients—the Basis for Japan′s conservative guidelines[J]. Semin Dial, 2011, 24(3):269-271.

[23] Haase VH. 红细胞生成和铁代谢的缺氧调控[J]. 美国生理学杂志-肾脏生理学，2010, 299(1):F1-13.

Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299 (1):F1-13.

[24] Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. 缺氧诱导因子 1 在缺铁诱导铜蓝蛋白转录激活中的作用[J]. 生物化学杂志，2000, 275(28):21048-21054.

Mukhopadhyay CK, Mazumder B, Fox PL. Role of hypoxiainducible factor 1 in transcriptional activation of ceruloplasmin by iron deficiency [J]. J Biol Chem, 2000, 275(28):21048-21054.

[25] Nemeth E, Valore EV, Territo M, 等. 铁调素，一种公认的炎症性贫血介质，是一种 II 型急性期蛋白[J]. 血液，2003, 101(7):2461-2463.

Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein [J]. Blood, 2003,101(7):2461-2463.

[26] Maxwell PH, Eckardt KU. HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂治疗肾性贫血和其他疾病[J]. 自然 肾脏述评，2016,12(3):157-168.

Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond [J]. Nat Rev Nephrol,2016,12(3):157-168.

[27] Haase VH. HIF 脯氨酰羟化酶作为红细胞生成和铁代谢的治疗靶点[J]. 血液透析国际期刊，2017, 21 Suppl 1:S110-S124.

Haase VH. HIFprolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism[J]. Hemodial Int,2017, 21 Suppl 1:S110-S124.

[28]李辉锋 ，毛永炎. 罗沙司他治疗慢性肾脏病透析患者合并肾性贫血的效果和安全性[J]. 中国实用医刊，2021, 48(22):99-102.

Li HF, Mao YY. Clinical efficacy and safety of roxadustat on dialysis patients with chronic kidney disease complicated with renal an emia[J]. Chin J Pract Med, 2021, 48(22):99-102.